Le Congrès
Médecins. Conférence d'Essentiel
©2016 Sfar. Tous droits réservés

Anesthésie du patient porteur d'une hypertension pulmonaire en chirurgie non cardiaque

Benjamin.DENIAU[1], Benoît. PLAUD[1, 2], Alexandre. MEBAZAA[1,2]

[1] *Service d'anesthésie, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris.*
[2] *Service d'anesthésie et réanimation chirurgicale, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint Louis, 1 avenue Claude Vellefeaux, 75010 Paris.*

POINTS ESSENTIELS

- L'hypertension pulmonaire (HTP) est une complication fréquente des maladies cardiovasculaires et pulmonaires. Sa physiopathologie repose sur une augmentation des résistances pulmonaires et/ou une baisse de la compliance de l'artère pulmonaire.
- Sa définition repose sur une élévation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) au-dessus de 25 mmHg mesurée par cathétérisme cardiaque droit au repos. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) représente la principale étiologie d'hypertension pulmonaire.
- Les deux principaux risques périopératoires sont la poussée aiguë hypertensive et la défaillance ventriculaire droite. Leur diagnostic est difficile en per-opératoire surtout si l'HTP n'a pas été détectée auparavant.
- Une évaluation pré-opératoire clinique et biologique (avec recherche des signes d'HTP et de défaillance ventriculaire droite) ainsi qu'une stabilité pré-opératoire de la maladie sont indispensables en dehors toute chirurgie urgente. Le risque opératoire doit être connu par le patient et son entourage.

- L'induction est un moment à risque élevé de décompensation. Elle doit être réalisée dans les conditions optimales, et doit éviter toute cause de décompensation (hypoxie, hypercapnie, tachycardie, douleur notamment)
- Un monitorage multimodal en cas de maladie sévère est recommandé : pression artérielle invasive, Doppler œsophagien, autre technique de mesure du débit cardiaque (Qc), de la pression veineuse centrale, couplé à la SvO_2, échographie cardiaque transœsophagienne.
- L'hypnotique utilisé pour l'induction doit être le moins vasoconstricteur artériel pulmonaire possible. Les morphiniques sont autorisés et nécessaires à l'induction et l'entretien de l'anesthésie. Le rocuronium ou le *cis*-atracurium, curares ayant le moins d'effets histamino-libérateurs non spécifiques, sont préférés.
- L'entretien de l'anesthésie peut être mené par les anesthésiques halogénés ou par les hypnotiques par voie intraveineuse (IV), en titrant leur concentration selon les effets sur les résistances vasculaires pulmonaires/systémiques et de la fonction ventriculaire droite.
- L'anesthésie locorégionale doit être privilégiée autant que possible.
- La période post-opératoire est également à risque de décompensation. Les deux facteurs de décompensation les plus fréquents sont la douleur et l'excès de remplissage vasculaire.

Introduction

L'hypertension pulmonaire est une complication fréquente des maladies cardiovasculaires et pulmonaires. Elle est secondaire à une augmentation des résistances pulmonaires. C'est une maladie à haut risque de décompensation périopératoire (1). Sa compréhension physiopathologique est l'élément clé de sa gestion périopératoire, avec pour objectif principal la prévention de la morbi-mortalité.

Définition

Historiquement définie comme une élévation de la pression artérielle pulmonaire (PAP) supérieure à 25 mmHg associée à une PAP occluse (PAPO) inférieure à 15 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) supérieures à 3 unités Wood, la définition de l'hypertension pulmonaire a été simplifié en 2009 en la limitant simplement à une élévation de la PAP au-dessus de 25 mmHg mesurée par cathétérisme cardiaque droit au repos (2).

Prévalence, causes et pronostic

A ce jour, aucune étude épidémiologique n'a permis d'évaluer la prévalence de l'hypertension pulmonaire à l'échelle mondiale. Seules quelques études de niveau national sont retrouvées dans la littérature. Les données issues du *National Pulmonary Hypertension Audit* en Grande Bretagne estimaient la prévalence de la maladie à 124 cas par million d'habitants entre 2012 et 2013 (3). Les chiffres français datant du début des années 2000 et indiquant une prévalence de 15 cas/millions d'habitants (4) sont probablement sous-estimés.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) représente la principale étiologie (45%), suivie par l'HTP d'origine thromboembolique (19%). Une mise à jour récente de la classification de l'hypertension pulmonaire de Dana Point a été réalisée par l'OMS (5). Le tableau 1 regroupe les catégories d'HTP et les principales étiologies.

Type	Etiologies
1	**Hypertension artérielle pulmonaire** • Idiopathique (sporadique, héréditaire) • Induites par les toxiques • Associée aux connectivites, à l'infection par le VIH, à l'hypertension portale, aux cardiopathies congénitales, à la schistosomiase • 1B = maladie veino-occlusive, lymphogioléiomyomatose
2	**Hypertension pulmonaire secondaire à une défaillance cardiaque gauche** • Dysfonction systolo-diastolique • Valvulopathies • Cardiomyopathies congénitales
3	**Hypertension pulmonaire secondaire aux maladies pulmonaires et/ou hypoxie** • BPCO • Pneumopathies interstitielles • Autres maladies pulmonaires avec syndrome mixte aux EFR • Syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil • Hypoventilation alvéolaire • Exposition chronique aux hautes altitudes • Anomalies du développement
4	**Hypertension pulmonaire thromboembolique**
5	**Hypertension pulmonaire de causes diverses** • Maladies hématologiques (anémie chronique…) • Maladies systémiques (sarcoïdose, hystiocytose,…) • Maladies métaboliques (maladie de Gaucher, dysthyroïdies,…) • Autres = obstruction tumorale, fibrose médiastinale, insuffisance rénale chronique

Tableau 1 = Classification OMS des différents types d'HTP

Le pronostic est péjoratif : la survie était estimée à 2,8 ans en 1980 (6). Une étude publiée en 2012, après l'introduction des antagonistes de l'endothéline, estimait la survie des patients atteints d'HTP à 49% à 7 ans (7).

Physiopathologie et conséquences cliniques

Bien que les facteurs d'initiation soient différents en fonction du type de la maladie, les groupes d'HTP partagent une physiopathologie commune caractérisée par une dysfonction endothéliale favorisant la vasoconstriction, ainsi qu'un remodelage vasculaire et une prolifération excessive de cellules endothéliales malgré une apoptose diminuée et de la thrombose vasculaire (8,9).

La PAP correspond à la somme de la pression qui règne à l'intérieur du système vasculaire pulmonaire (= Qc x RVP, Qc étant le débit cardiaque et RVP les résistances vasculaires pulmonaires) et la pression régnant à la sortie de l'ensemble du système (PCP pour pression capillaire pulmonaire).

$$\mathbf{PAP = PCP + Qc \times RVP}$$

L'élévation d'un des trois termes (PCP, Qc et RVP) peut être responsable d'hypertension pulmonaire. A noter que les RVP sont extrêmement faibles, permettant au sang de s'écouler quasiment sans résistance du ventricule droit vers l'oreillette gauche.

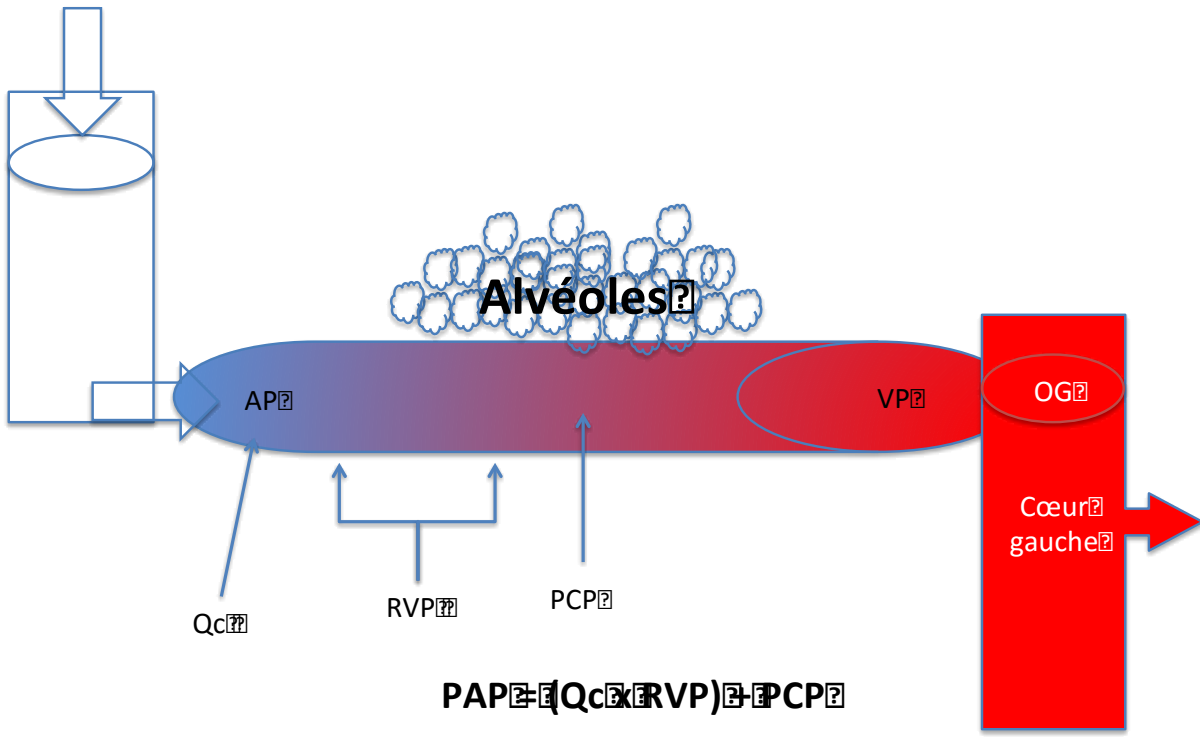


Figure 1 = schéma simplifié de la circulation pulmonaire (AP = artère pulmonaire, OG = oreillette gauche, PAP = pression artérielle pulmonaire, QC = débit cardiaque, PAP = pression artérielle pulmonaire, PCP = pression capillaire pulmonaire, POD = pression dans l'oreillette droite, RVP = résistances vasculaires pulmonaires, VP = veines pulmonaires)

1. Hypertension pulmonaire post capillaire

Elle est le plus souvent secondaire aux valvulopathies mitrales sténosantes ou fuyantes, ainsi qu'aux pathologies responsables d'une augmentation des pressions en amont du ventricule gauche (dysfonction diastolique ventriculaire gauche associée aux cardiopathies ischémiques principalement). L'hypertension pulmonaire est dite post-capillaire car liée à une transmission de l'augmentation de pression des veines pulmonaires vers les capillaires et le secteur artériel pulmonaire. Des lésions histologiques (type épaississement de la média et fibrose de l'intima) vont se constituer

: c'est l'artériolite oblitérante, définissant l'hypertension artérielle pulmonaire mixte, et caractérisée par sa non-réversibilité aux tests pharmacologiques (HTP fixée) (10).

2. HTP par élévation du débit sanguin pulmonaire

L'HTP peut être la complication de pathologie responsable d'une augmentation du débit sanguin artériel pulmonaire (communication inter auriculaire, communication inter ventriculaire, canal artériel et canal atrioventriculaire complet). Il s'agit de pathologies rares dont le risque de morbi-mortalité périopératoire est élevé (11).

3. HTP par augmentation des résistances vasculaires pulmonaires

a. Affections respiratoires chroniques

En cas d'hypoxémie chronique (PaO_2 < 60mmHg), des modifications du lit vasculaire pulmonaire (artères pré capillaires) sont responsables d'une résistance à l'écoulement sanguin à travers les capillaires pulmonaires. D'autres facteurs peuvent intervenir dans l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires : fibrose, vasoconstriction pulmonaire hypoxique (VPH)…) notamment.

b. Affections respiratoires aiguës

Il s'agit principalement de l'embolie pulmonaire survenant sur cœur sain, responsable d'une augmentation de la post charge ventriculaire droite, ayant pour conséquence une HTP modérée (rarement supérieure à 40 mmHg) du fait d'un défaut d'adaptation ventriculaire droite à une augmentation brutale de la post charge, à laquelle s'ajoute le phénomène de VPH.

c. HTAP « primitive »

La physiopathologie associe une prolifération fibroblastique musculaire avec une vasoconstriction artérielle. Une susceptibilité génétique familiale endothéliale (mutations des gènes BMPR2 et ALK1) prédisposerait ces patients à développer une HTAP sous l'influence de facteurs environnementaux : toxiques, virus, médicamenteux notamment (10)

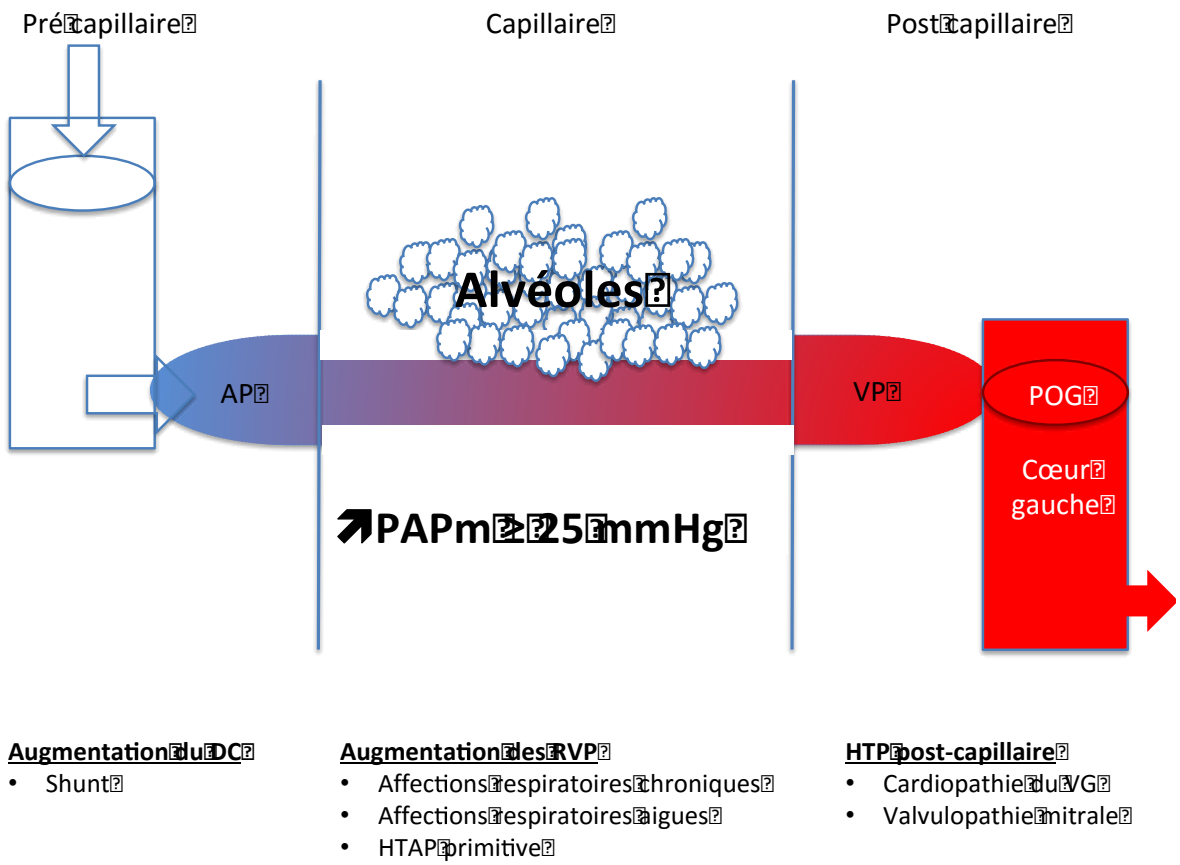


Figure 2 = principaux cadres étiologiques et physiopathologie de l'HTP (AP = artère pulmonaire, HTP = hypertension post-capillaire, PAPm = pression artérielle pulmonaire moyenne, POD = pression auriculaire droite, POG = pression dans l'oreillette gauche, VG = ventricule gauche, VP = veine pulmonaire)

Implications de l'HTP dans la prise en charge anesthésique en chirurgie non cardiaque.

L'HTP est un facteur de risque de complications périopératoires (1), en lien avec des modifications des conditions de charge cardiaque liées au remplissage vasculaire, des thérapeutiques ou encore de la stimulation sympathique (12–19). La compréhension de

la physiopathologie, des causes et de la sévérité de l'HTP sont essentielles. La période la plus à risque de décompensation se situe en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) ou de l'unité de surveillance continue (USC) quand le monitorage cardiovasculaire peropératoire a été interrompu ou après retour en secteur d'hospitalisation, alors que les risques de décompensation persistent jusqu'à 7 jours après l'intervention chirurgicale.

De nombreux auteurs se sont intéressés au rôle de l'HTP sur la morbi-mortalité périopératoire chez les patients subissant une chirurgie non cardiaque. La littérature ne repose que sur de petits effectifs (12,14,15,20,21). L'HTP n'est pourtant pas retenue par l'*American Heart Association / American College of Cardiology Foundation* comme un facteur de risque indépendant de complications post-opératoires de chirurgie non cardiaque (22).

- **La ventilation mécanique (VM)**

La baisse du débit cardiaque secondaire à la VM est liée à 3 mécanismes :

- Baisse de la pré charge du VD
- Augmentation de la PAP, ayant comme conséquence une diminution du temps de purge du ventricule droit, et donc d'une augmentation du travail myocardique et de la consommation myocardique en O2 (MVO_2), d'une dilatation du VD et d'une insuffisance tricuspidienne.
- Baisse de la précharge du VG

La VM abolit les effets bénéfiques de l'inspiration sur le retour veineux. De plus, l'augmentation de la pression intra thoracique aggrave la baisse du retour veineux,

réduit la recharge du ventricule droit et donc le débit cardiaque. La distension alvéolaire induite par la VM et/ou la maladie pulmonaire est/sont responsable(s) d'une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et d'une réduction de la pré charge ventriculaire gauche avec une baisse plus forte du volume d'éjection systolique (VES) et du Qc. Du fait de l'interdépendance ventriculaire, un phénomène de compression des cavités cardiaques gauches par les cavités droites dilatées aggrave le phénomène, auxquels peut se surajouter une distension iatrogène liée à un remplissage vasculaire excessif.

- **La perfusion coronaire droite**

Physiologiquement, la perfusion coronaire droite est continue ou systolo-diastolique car le gradient de pression existant entre la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD), et la pression intramyocardique est important. Chez le patient atteint d'HTP, étant donné que la pression ventriculaire droite avoisine la PAS, la perfusion coronaire du ventricule droite est réduite en systole pour devenir exclusivement diastolique. La physiopathologie de la défaillance du VD chez les patients atteints d'HTP est résumée dans la figure 3. Dès l'apparition d'une défaillance ventriculaire droite et d'une augmentation de la pression ventriculaire droite télé diastolique, la pression de perfusion coronarienne doit être optimisée afin de limiter l'apparition d'une ischémie myocardique (23). La gravité de la maladie n'est pas liée à l'augmentation de la PAP, mais à la présence de la défaillance ventriculaire droite.

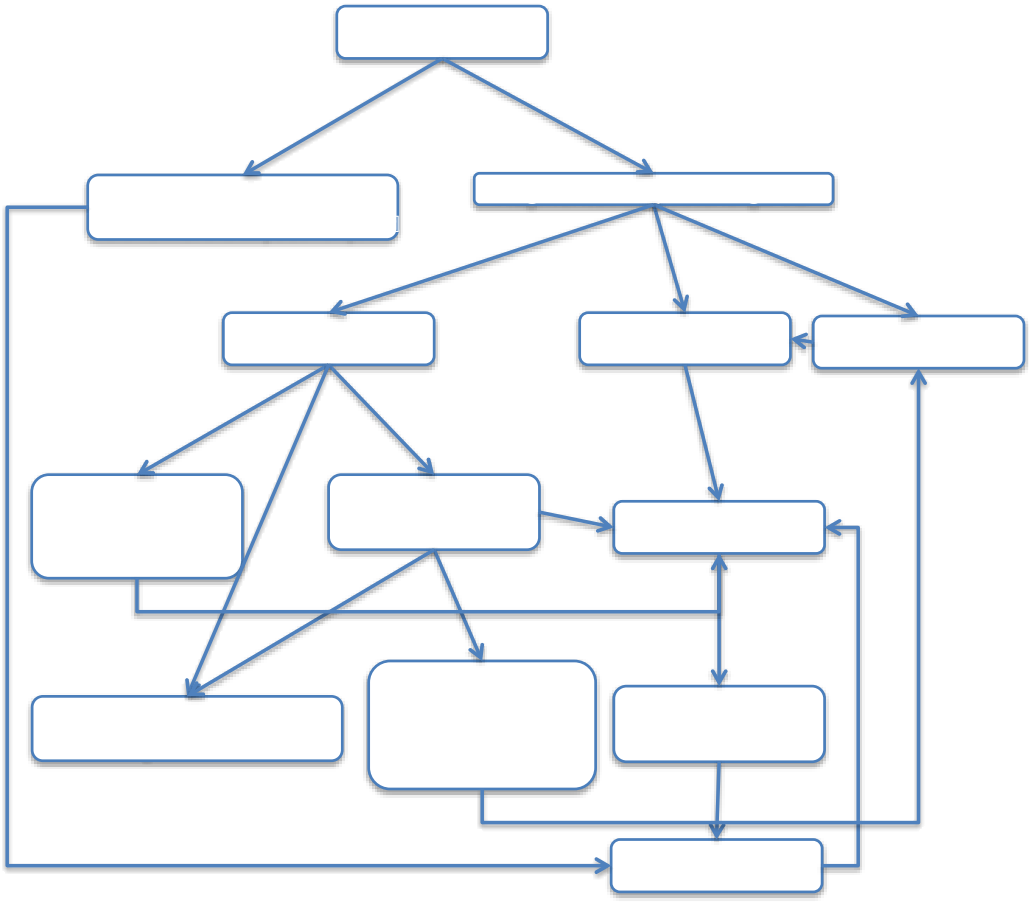


Figure 3 = physiopathologie de la défaillance cardiaque droite au cours de l'hypertension pulmonaire (HTP = hypertension pulmonaire, SIV = septum interventriculaire, VD = ventricule droit, VES = volume d'éjection systolique, VG = ventricule gauche, VTD = volume télédiastolique)

- **Remplissage peropératoire**

Un remplissage vasculaire progressif est mieux toléré au plan hémodynamique qu'un remplissage trop rapide et excessif (24), car une élévation brutale de la pré charge ventriculaire droite liée à une augmentation de la PAP peut précipiter une défaillance cardiaque droite. Une élévation brutale de la PAP au-dessus de 40mmHg chez un patient normal abaisse le VES ventriculaire droit (23). Toute congestion d'amont (liée au remplissage vasculaire par exemple) est délétère car elle augmente la dilatation

ventriculaire droite préexistante et aggrave la défaillance cardiaque droite puis gauche. De plus, les organes en amont du VD (rein et foie notamment), deviennent congestifs et voient leurs fonctions détériorées.

- **Chirurgie**

Certaines chirurgies sont plus à risques que d'autres de décompensation. Citons la mise en place de prothèse totale de hanche responsable d'emboles de ciments, d'air et de graisse osseuse au cours du scellement. La transplantation hépatique s'accompagne fréquemment de micro-emboles peropératoires et nécessite souvent un remplissage vasculaire important (25).

Les complications potentielles (hypotension artérielle, défaillance respiratoire, défaillance cardiaque droite) peuvent apparaître en périopératoire (12–15, 26). Bien que la littérature soit peu abondante sur ce sujet, de nombreux facteurs prédictifs de complications sont retrouvés. Le tableau ci-dessous résume ces différents facteurs (12–15,20,21,27) :

Caractéristiques du patient			Caractéristiques de la chirurgie
Antécédents	ECG	Hémodynamique	

- ASA ≥2
- Coronaropathie
- NYHA ≥ 2
- Apnée du sommeil
- Insuffisance rénale chronique
- HTP non traitée
- Embolie pulmonaire
	- Déviation axiale droite
	- Hypertrophie ventriculaire droite
		- ETT
		  ○ PAPS ≥ 70mmHg
		  ○ PAPS/PAS ≥ 0,66
		  ○ OD et VCI dilatées
		  ○ Baisse VESG
		- Cathétérisme droit
		  ○ HTAP
		  ○ HTP mixte
			- Risque intermédiaire ou élevé
			- Chirurgie urgente
			- Durée ≥ 3h
			- Catécholamines nécessaires

Tableau 2 = principaux facteurs prédictifs de complications péri-opératoires chez les patients porteurs d'HTP (ASA = classification of Society of Anesthesiologists, ETT = échocardiographie transthoracique, OD = oreillette droite, PAPS = pression artérielle pulmonaire systolique, PAS = pression artérielle systolique, VESG = volume d'ejection systolique gauche, VCI = veine cave inférieure)

Dans une série rétrospective de 145 patients atteints d'HTP et candidats à une chirurgie non cardiaque, Ramakrishna et al (15) rapportaient une mortalité précoce (définie par un décès survenant dans les 30 jours post-opératoires) à 7%, associée à une défaillance respiratoire (60%) et/ou cardiaque droite (50%). Les autres complications les plus fréquentes sont survenues chez 42% des patients (défaillance respiratoire, troubles du rythme, insuffisance cardiaque droite congestive). La série de 62 patients de Lai et al (20) retrouvait une morbidité et une mortalité post-opératoire de 24% et 9,7% respectivement, chez des patients atteints d'HTP sévère diagnostiquée uniquement à l'échocardiographie transthoracique (ETT). Les principales causes de morbidité étaient l'extubation trop précoce (21%), la défaillance cardiaque droite préexistante (9,7%) et l'arythmie (3,2%) sans qu'il n'y ait de différence en terme de fréquence de survenue de complications avec les patients indemnes d'HTP. Ces résultats démontrent le manque de preuve diagnostique chez ces patients. Price et al. (21) ont relevé les principales

complications survenues chez 28 patients atteints d'HTP (en majorité d'origine artérielle) en péri-opératoire d'une chirurgie non cardiaque. La majorité survenait durant les 48h suivant la chirurgie. Les chirurgies les plus à risque étaient les chirurgies urgentes et majeures. La morbidité et mortalité péri-opératoires étaient de 29% et 7% respectivement. Dans la première étude de cohorte s'intéressant au sujet, Kaw et al. (14) retrouvaient que les patients atteints d'HTP avaient un risque de morbidité et mortalité supérieur (26% vs 2,6% ; p<0,001 ; OR = 11,9), plus d'instabilité hémodynamique (p=0,002) ainsi qu'un taux d'hospitalisation en réanimation plus élevé (p=0,002), associés à des durées prolongées (p=0,008) par rapport aux patients non atteints. Après analyse multi variée, l'existence d'HTP était un facteur prédictif indépendant d'augmentation du risque de morbi-mortalité périopératoire (OR = 1,53 ; p = 0,001). Bien que l'ensemble de ces études n'incluait qu'un nombre limité de patients, il semble raisonnable de penser que l'existence d'une HTP est un facteur de risque de morbidité et de mortalité périopératoire de chirurgie non cardiaque.

Evaluation du risque périopératoire

Une évaluation individuelle et une optimisation médicale préopératoire sont indispensables. La stratégie périopératoire requiert une approche multidisciplinaire incluant anesthésistes-réanimateurs, chirurgiens, pneumologues et cardiologues. Aucune recommandation de prise en charge péri-opératoire n'est disponible à ce jour. Une discussion collégiale avec le chirurgien de l'indication opératoire est nécessaire en fonction de la gravité et des conséquences de l'HTP. Le patient sera informé des risques et des complications potentielles de la chirurgie, ainsi que des risques péri-opératoires liés à sa maladie, pouvant entrainer une durée d'hospitalisation prolongée, une

surveillance en unité de soins continus voire en réanimation, et les risques de décès dans les cas les plus graves.

1. Evaluation préopératoire

Deux cas de figures sont possibles : soit le diagnostic d'HTP est suspecté, soit le patient est connu porteur d'une HTP. Dans le premier cas, et en cas de chirurgie non urgente, le patient doit être dirigé vers un spécialiste pour suspicion et bilan d'HTP et mise en route d'un traitement le cas échéant, le risque de complications péri-opératoire étant majeur dans ce cas.

Les trois éléments importants de l'évaluation préopératoire sont l'état de base, la sévérité de la maladie et ses conséquences en amont du VD, ainsi que le type de chirurgie.

La cause de la maladie doit être connue. Un interrogatoire attentif (détaillant l'histoire précise, les antécédents, les traitements et les signes fonctionnels), et un examen physique précis seront consignés dans le dossier d'anesthésie. Les signes fonctionnels devant faire redouter une HTP sévère (28) sont l'asthénie, la présence d'une douleur thoracique, la dyspnée (reposant sur la classification NYHA (29)) et la présence de syncopes. Les signes d'une défaillance cardiaque droite grave sont le reflux hépato-jugulaire recherché en position demi-assise, la présence d'une hépatomégalie, d'œdèmes périphériques et d'ascite.

Un test de marche de 6 min évaluera la réserve fonctionnelle (un arrêt de l'exercice avant la durée de 6 min est associé à une mortalité plus élevée (30)). Un ECG de repos recherchera de signes d'insuffisance ventriculaire droite chronique (tachycardie sinusale, déviation axiale droite, onde p pulmonaire, bloc de branche droit, troubles de la

repolarisation ventriculaire droit). Une radiographie thoracique recherchera une hypertrophie ventriculaire droite, une dilatation des artères pulmonaires, une raréfaction vasculaire pulmonaire (28). L'ETT évaluera la fonction contractile ventriculaire droite et gauche et les valves cardiaques. Une dilatation auriculaire droite, de la veine cave inférieure, une atteinte de la fonction ventriculaire évaluée par le TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) et un épanchement péricardique sont des marqueurs de mauvais pronostic (31). Un éditorial récent (32) reprend la physiopathologie de la défaillance ventriculaire droite secondaire à l'hypertension pulmonaire sous forme d'un schéma (figure 4) représentant l'évolution de la fonction ventriculaire droite en fonction du stade de gravité de la maladie à l'échocardiographie : dans la situation A (patient sain) la fonction ventriculaire droite est normale (TAPSE normal), la POD est basse, et la veine cave inférieure (VCI) compliante. A un stade plus avancé de la maladie (situation B représentant un VD défaillant avec une contractilité conservée) la PAPS et la POD sont élevées, la VCI est dilatée mais compliante. Au stade ultime, on assiste à l'apparition d'une défaillance de la contractilité du VD, la PAPS devient alors pseudo-normale, la POD est élevée et la VCI est dilatée et non compliante.

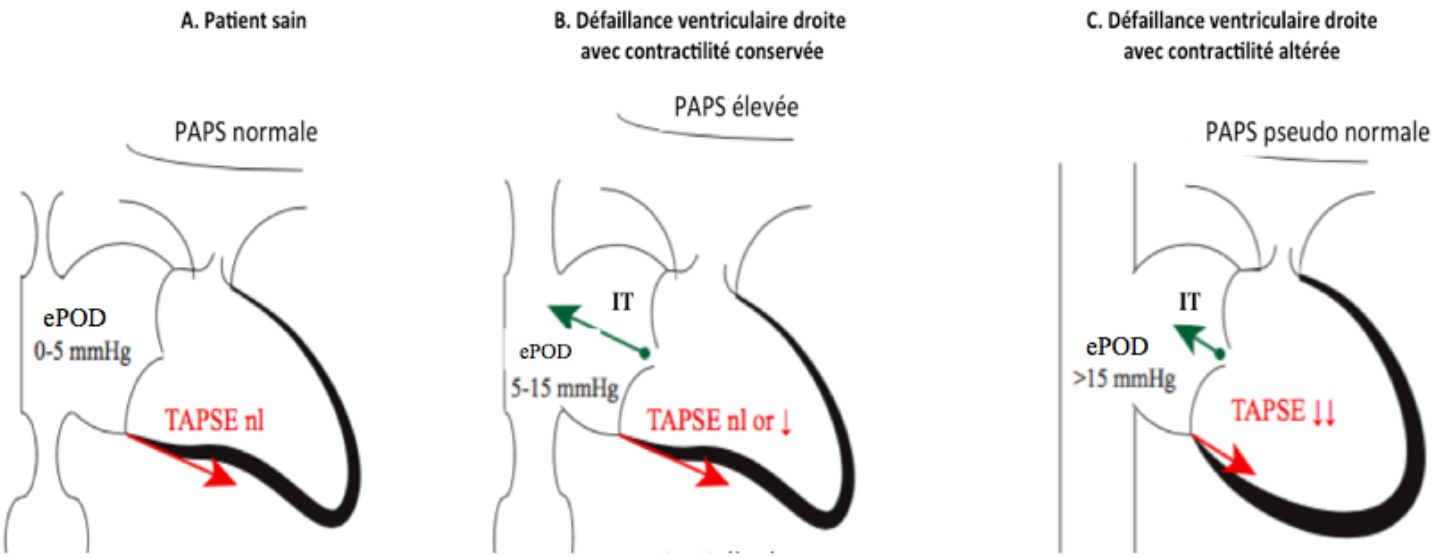


Figure 4 = évolution échocardiographique de la fonction ventriculaire droite en fonction du stade de gravité de la maladie (ePOD = pression dans l'oreillette droite estimée, IT = insuffisance tricuspidienne). Noter que le diamètre de la VCI augmente et est de moins en moins compressible dans les stades avancés d'insuffisance ventriculaire droite.

Si nécessaire, un cathétérisme cardiaque droit permettra une réévaluation de la maladie. Dans le même temps, un cathétérisme gauche est réalisé si des signes de coronaropathie existent ou si une origine cardiaque gauche est suspectée. Le bilan biologique minimum inclut une NFS (évaluation du taux d'hémoglobine), un ionogramme sanguin (avec dosage de l'urée et de la créatininémie plasmatique pour l'évaluation de la fonction rénale), et un dosage des enzymes hépatiques (à la recherche d'une cholestase et d'une cytolyse, ou encore d'une élévation du lactate plasmatique)), ainsi qu'un dosage d'un peptide natriurétique (BNP ou NT-pro-BNP).

Une optimisation médicale de la maladie par le spécialiste est nécessaire avant toute chirurgie. L'initiation et/ou l'adaptation d'un traitement diurétique, de vasodilatateurs systémiques, d'oxygène peuvent être nécessaires. Les traitements initiés en préopératoire doivent poursuivis en per et postopératoire. Les traitements

anticoagulants par anti vitamine K ou anticoagulant oral direct doivent être relayés par héparine en cas de besoin, selon les recommandations actuelles (33).

Enfin, toute pathologie intercurrente du patient devra être équilibrée avant une chirurgie programmée (BPCO, syndrome d'apnée obstructive du sommeil, HTA, diabète…)

2. Stratégie périopératoire

Une fois l'ensemble des éléments en main, l'anesthésiste-réanimateur appréciera la balance bénéfice-risque tenant compte de l'intervention prévue. Une discussion collégiale avec le chirurgien quant à la nécessité du geste, la voie d'abord, les pertes sanguines prévues, et les suites post-opératoires est indispensable. L'anesthésiste-réanimateur déterminera la stratégie anesthésique optimale, le risque potentiel de la chirurgie à déséquilibrer la pathologie ainsi que la prévention de la survenue d'une défaillance cardiaque droite. Chez les patients suspects d'HTP chez qui une exploration est impossible du fait du caractère urgent de la chirurgie, l'utilisation prophylactique des inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (sildenafil) ou de monoxyde d'azote (NO) reste possible (34,35) en cas de décompensation, sans que des recommandations précises n'existent pas.

	HTP avec fonction VD conservée	HTP avec fonction VD altérée
Examen clinique	- Bon état général - Réserve fonctionnelle conservée (activité quotidienne, sport…) - Temps de marche de 6 min non modifié	- Asthénie - Douleur thoracique - Dyspnée (NYHA ≥ 2) - Syncope - Reflux hépato-jugulaire - Hépatomégalie - Oedèmes des membres inférieurs - Ascite - Arrêt prématuré du temps de marche de 6min
Echographie transthoracique	- Fonction ventriculaire droite normale - PAPS < 70 mmHg	- Dilatation auriculaire droite et VCI - TAPSE < 12mm - Onde S < 11,5 cm/s - Epanchement péricardique - PAPS > 70 mmHg - PAPS/PAS ≥ 0,66 - Baisse VES VG
Biologie	- Absence d'insuffisance rénale - Absence de cytolyse hépatique - BNP et NT-pro-BNP non modifié	- Polyglobulie - Insuffisance rénale chronique - Cytolyse hépatique - Cholestase - Elévation du BNP ou NT-pro-BNP circulant
Autres	- Absence de signes droits	- ECG = déviation axiale droite, hypertrophie ventriculaire droite

Tableau 3 = éléments pronostiques cliniques et paracliniques à rechercher au cours du bilan pré-opératoire du patient porteur d'HTP pour chirurgie non cardiaque (BNP = brain natriuretic peptide, ECG = électrocardiogramme, NT-pro-BNP = N-terminal-pro brain natriuretic peptide, NYHA = New York Heart Association, PAPS = pression artérielle pulmonaire systolique, PAS = pression artérielle systolique, TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion, VCI = veine cave inférieure, VD = ventricule droit, VES VG = volume d'éjection systolique du ventricule gauche,)

- <u>Stratégie peropératoire</u>

L'induction et l'entretien de l'anesthésie nécessitent une attention particulière de l'anesthésiste-réanimateur. La prévention de la décompensation d'HTP et de la défaillance ventriculaire droite passe par la préservation de la facilité d'écoulement du sang entre le ventricule droit et la circulation pulmonaire. De nombreux facteurs chirurgicaux et anesthésiques peuvent affecter la demande du ventricule droit en O_2. La transition d'une respiration spontanée à une ventilation mécanique en pression positive,

l'adjonction d'une pression expiratoire positive (PEP), la position du patient, les conséquences du pneumopéritoine en laparoscopie et la compression diaphragmatique sont autant de facteurs d'augmentation de la post charge ventriculaire droite et donc à risque de précipitation d'une décompensation de l'HTP.

- **Monitorage peropératoire**

En fonction de la gravité de la pathologie, l'importance et la technicité du monitorage peropératoire peut varier : en dehors du monitorage standard obligatoire comprenant un scope, une SpO_2, une pression artérielle non invasive (PNI), une capnographie et un monitorage de la température, la prévention des facteurs de décompensation passe par un monitorage per-anesthésique complet incluant un PA invasive, une sonde thermique, et un monitorage de la profondeur de l'anesthésie par index bispectral (BIS). Une pression artérielle (PA) sanglante par cathéter artériel posé avant induction sera d'une aide majeure pour le monitorage de la PA, en particulier au moment de l'induction anesthésique. Le monitorage de la PVC, obtenu après mise en place d'un cathéter veineux central en région cave supérieure, permettra d'évaluer les pressions d'amont du VD (= pression de remplissage du VD mais aussi la pression de sortie du foie et des reins) ainsi que la détection précoce et/ou l'aggravation d'une insuffisance tricuspidienne. Le cathétérisme artériel pulmonaire par cathéter de Swan-Ganz présente de nombreux avantages tel que la mesure de la PAP, du débit cardiaque (DC), de la saturation veineuse centrale en O_2 (SvO_2), de la pression veineuse centrale, le calcul des résistances vasculaires pulmonaires, et la PAPO (indicateur des besoins en remplissage vasculaire ou en vasoconstricteur). Son utilisation reste cependant exceptionnelle au bloc opératoire, sa mise en place n'étant pas dénuée de risque dans un environnement où les professionnels de santé n'utilisent plus ce monitorage. La mesure du débit

cardiaque par thermodilution transpulmonaire doit être interprétée avec prudence chez les patients présentant un shunt anatomique ou une insuffisance tricuspidienne significative.

Considérations générales	• Poursuivre le traitement de l'HTP introduit en préopératoire
	• Optimisation hémodynamique
	  ○ Éviter tout excès ou insuffisance de remplissage dans les services de chirurgie, en peropératoire et peropératoire
	• Optimisation analgésique
	• Maintien de la pression de perfusion systémique
	  ○ Éviction des médicaments vasodilatateurs
	  ○ Maintien du rythme sinusal
	  ○ Utilisation de vasopresseurs (noradrénaline) si besoin, idéalement après vérification d'une normovolémie
	  ○ Maintien de la PAD
	• Éviter toute augmentation de post charge ventriculaire droite
	• Corriger toute hypoxémie, acidose et hypercapnie
	• Éviter toute cause d'ischémie ventriculaire droite

Intubation	• Limitation de l'activation sympathique par l'utilisation d'opioïdes, de benzodiazépines et étomidate. • Crash induction pour limiter hypercapnie • Traitement rapide de toute hypotension post-intubation liée à la précharge dépendance plutôt par des vasoconstricteurs

Induction	• Opioïdes = sufentanil (0,5-1 µg/kg) ou fentanil (5-10 µg/kg)
	• Curares = rocuronium
	  ○ Induction standard = 0,6 mg/kg
	  ○ Induction séquence rapide = 1,2 mg/kg

Entretien	• Agents anesthésiques inhalés sont autorisés
	• Opioïdes et curares doivent être utilisés
	  ○ Sufentanil/fentanyl
	  ○ Rocuronium = 0,3-0,6 mg/kg/h

Ventilation mécanique	• Stratégie protectrice avec Vt à 6mL/kg et pression de plateau entre 20 et 25 cmH20 • Optimisation de l'oxygénation par élévation de la FiO_2 plutôt que la PEEP
Monitorage	• Monitorage standard (scope, SpO_2, PNI, température) • $ETCO_2$ doit rester constant et dans les bornes « normales » • Pression artérielle invasive par cathéter artériel • PVC pour détecter la congestion d'amont du VD • SvO_2 pour détecter une baisse du débit cardiaque • Doppler transœsophagien ou autre technique de mesure non invasive du débit cardiaque pour affirmer les modifications du VES • Échocardiographie transœsophagienne en cas d'instabilité hémodynamique inexpliquée • Pas d'indication à un monitorage de la pression capillaire par cathéter de Swan-Ganz

Tableau 4 = stratégie anesthésique du patient porteur d'HTP au cours d'une chirurgie non cardiaque ($ETCO_2$ = end tidal CO_2, FiO_2 = fraction inspirée en oxygène, PAD = pression artérielle diastolique, PEEP = positive end-expiratory pressure, PNI = pression non invasive, PVC = pression veineuse centrale, SpO_2 = saturation pulsée en oxygène, SvO_2 = saturation

veineuse en oxygène, VD = ventricule droit, VES = volume d'éjection systolique, Vt = volume courant,)

Type de monitorage	Qu'est-ce que je monitore ?	Action thérapeutique
Cathéter artériel	Pression artérielle invasive	- **Hypotension** = baisse des sédations, remplissage prudent, vasopresseurs, vasodilatateurs pulmonaires, inotropes - **Hypertension** = majoration des sédations, traitements antalgiques, traitement hypercapnie, arrêt remplissage, réchauffement du patient
Cathéter veineux central en territoire cave supérieur	PVC (congestion d'amont)	- Majoration des sédations - Vasodilatateurs pulmonaires - Diurétiques
Cathéter veineux central en territoire cave supérieur	SvO_2	- Baisse = remplissage prudent
Doppler transœsophagien	Débit cardiaque	- Baisse (+ baisse SVO_2) = remplissage prudent, traitement inotrope, traitement vasopresseur
ETO	Débit cardiaque Flux d'insuffisance mitrale Aspect du VD Interaction VD/VG	

Tableau 5 = éléments de monitorage disponibles au cours d'une anesthésie d'un patient porteur d'HTP pour une chirurgie non cardiaque

- **Agents anesthésiques**

La stabilité hémodynamique et cardiovasculaire est en grande partie fonction des agents anesthésiques utilisés. Certains agents peuvent altérer la contractilité myocardique, diminuer les résistances vasculaires systémiques et le retour veineux, et augmenter les résistances vasculaires pulmonaires, ou encore exacerber une hypoxie ou une hypercapnie.

Agents anesthésiques	Isoflurane Desflurane	Sevoflurane	Thiopental	Etomidate	Ketamine	Propofol	Opioïdes
Contractilité ventriculaire droite	↓↓	↓↓	↓	-	↓	↓↓	-
Résistances vasculaires pulmonaires	↑	-	-	-	↑	↓	-

Tableau 6 = effets des principaux agents anesthésiques sur la contractilité ventriculaire droite et les résistances vasculaires pulmonaires (- = absence d'effet)

L'étomidate, agent anesthésique ayant le moins d'impact sur la contractilité myocardique et les résistances systémiques à la dose d'induction de 0,2-04 mg/kg, semble être un agent anesthésique intéressant pour l'induction (36,37) bien qu'il n'existe aucune étude comparative. Son utilisation est cependant limitée du fait de ses effets secondaires. Le propofol doit être utilisé avec prudence étant donné ses effets directs sur la contractilité cardiaque et l'augmentation des résistances pulmonaires. La kétamine abaisse les résistances vasculaires pulmonaires et augmente les résistances systémiques. Son utilisation prudente reste possible, en association avec un autre agent hypnotique (type propofol).

Les morphiniques doivent être utilisés à l'induction, car ils n'ont aucun effet sur la contractilité ventriculaire droite ni les résistances vasculaires pulmonaires. Ils permettront de faciliter l'intubation et d'éviter la poussée hypertensive. Les plus fréquemment utilisés sont le fentanyl (dose d'induction de 5-10 µg/kg) et le sufentanil (0,5-1 µg/kg)(38–40).

Les curares ayant des propriétés d'histamino-libération non spécifiques (atracurium, mivacurium), en raison du risque d'augmentation des résistances pulmonaires, doivent

être évités et remplacés par d'autres agents moins histamino-libérateur comme le *cis*-atracurium ou le rocuronium (38,41).

L'entretien de l'anesthésie peut être mené par les anesthésiques halogénés ou par les hypnotiques par voie intraveineuse (IV), en titrant leur concentration en fonction des effets sur les résistances vasculaires pulmonaires/systémiques et de la fonction ventriculaire. A ce jour, la littérature sur l'utilisation de l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) est limitée, et ne permet pas d'émettre de recommandations sur ce type d'anesthésie. Le métabolisme des agents anesthésiques est perturbé chez les patients atteints d'HTP sévère, étant donné la défaillance rénale et hépatique secondaire à l'HTP. L'ensemble des données actuelles suggèrent que des concentrations d'agents anesthésiques inhalés > 1 CAM (concentration alvéolaire minimale) peuvent être administrés sans l'apparition d'effets délétères sur les résistances et les pressions pulmonaires (11,41,42).

- **Intubation orotrachéale et ventilation mécanique**

Une préoxygénation optimale à FiO_2 100% avec un masque facial adapté à la morphologie du patient, avec un objectif de FeO_2 > 90%, permet de diminuer le risque d'hypoxémie lié à une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle, conséquence fréquente de l'induction.

L'intubation est un moment clé car elle est à risque d'activation sympathique. La profondeur de l'anesthésie doit être adaptée avant la laryngoscopie pour éviter toute tachycardie. Une ventilation protectrice (VT à 6mL/kg) sans PEP permettra d'éviter l'hyperinflation pulmonaire, mais est à risque d'hypercapnie.

Après induction et intubation, une échocardiographie transœsophagienne (ETO) pour évaluer la PAP, les cavités cardiaques et la fonction cardiaque droite peut être réalisée. La visualisation d'une dilatation méconnue initialement ou bien d'un trouble de la cinétique segmentaire ventriculaire droite peut aider pour guider le remplissage vasculaire. Aucune recommandation n'existe à ce jour quant au monitorage peropératoire par l'ETO, mais une durée prolongée ou un saignement prévisible important justifie pleinement son utilisation. A noter cependant que les effets de l'insertion de la sonde d'ETO sont similaires a une intubation orotrachéale et nécessite une évaluation d'un rapport bénéfice-risque.

La ventilation uni pulmonaire est contre indiquée en cas de chirurgie non cardio-thoracique, en raison de la baisse du débit sanguin dans le poumon non ventilé pouvant déclencher une crise hypertensive pulmonaire et du risque potentiel de défaillance cardiaque droite.

- **Réchauffement per et postopératoire**

Le réchauffement actif per- et postopératoire, est un élément fondamental puisque l'hypothermie peut causer une vasoconstriction pulmonaire ainsi que des anomalies du rapport ventilation-perfusion, et aggraver à elle seule les résistances vasculaires pulmonaires.

- **Anesthésie locorégionale**

Plusieurs techniques d'anesthésie locorégionale ont été testé avec succès chez les patients atteints d'HTP (26,27,38), sans qu'aucune technique ne soit supérieure à une autre en terme de stabilité hémodynamique. Dans la mesure du possible, l'anesthésie locorégionale sera préférée à l'anesthésie générale, bien qu'aucune étude à ce jour n'ait comparé les deux techniques. L'anesthésie péridurale a prouvé de nombreuses fois son caractère bénéfique dans le cadre de la césarienne chez les patientes porteur d'HTP. L'anesthésie péridurale est préférée à la rachianesthésie du fait d'un retentissement hémodynamique plus élevé. L'anesthésie générale sera préférée en cas de durée chirurgicale longue ou de pertes sanguines prédites importantes.

- **Gestion de la douleur**

Le contrôle analgésique est primordial, le but étant d'éviter toute stimulation sympathique. L'anesthésie locorégionale prenant tout son intérêt.

- **Chirurgie non cardiaque**

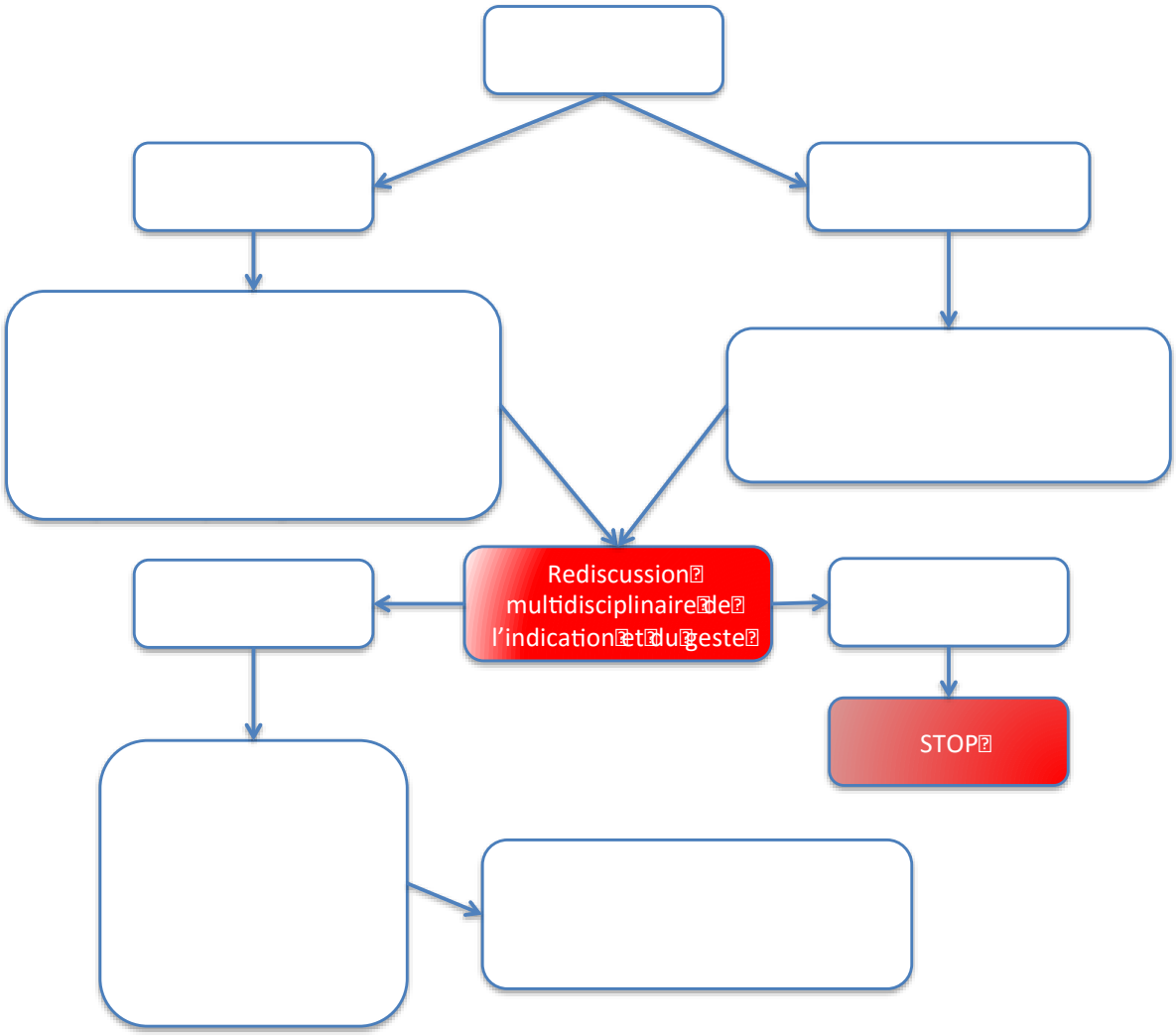
La durée, l'importance de variation volémique, le risque de transfusion, ainsi que les conséquences cardiovasculaires et pulmonaires sont à prendre en compte et à évaluer au cours de chaque consultation d'anesthésie. Certaines chirurgies sont potentiellement contre indiquées : la cœlioscopie est responsable d'une diminution du retour veineux par augmentation de la pression intra-abdominale ainsi que d'une diminution de la course diaphragmatique et donc d'un syndrome restrictif (et risque d'hypoventilation). De plus, le CO_2 insufflé est à risque potentiel d'acidose hypercapnique, et dont la prévention passe par une augmentation de la ventilation minute est aussi à risque (hyperinflation, baisse du retour veineux).

3. Stratégie postopératoire

La période postopératoire constitue le moment le plus à risque de décompensation et plus précisément le postopératoire immédiat du patient récemment opéré dont le monitorage cardiovasculaire a été interrompu, avec un retour en salle sans monitorage. Les deux éléments principaux responsables de décompensation post-opératoire sont la douleur et le remplissage vasculaire excessif. La douleur par l'activation sympathique et l'augmentation des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires, doit être traitée avec prudence, puisque l'utilisation systématique d'opioïdes peut induire une acidose respiratoire par diminution de la ventilation minute et des troubles de la conscience. L'anesthésie locorégionale permet d'éviter l'utilisation d'opioïdes. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens, en absence de contre-indication, est possible chez ces patients.

Un effet rebond peut être observé chez les patients traités par vasodilatateurs pulmonaires habituellement, et sevrés en préopératoire. Cette complication doit être prévenue par l'éviction de tous facteurs précipitants et un arrêt progressif de ces thérapeutiques, et uniquement en cas d'absolue nécessité. Le sildenafil est d'une grande aide pour prévenir et traiter le rebond d'HTP en lien avec l'arrêt du NO (44).

Algorithme de prise en charge



Conclusion

La chirurgie du patient porteur d'une hypertension pulmonaire est à risque de morbi-mortalité périopératoire liée au risque de poussée aiguë hypertensive et d'ischémie ventriculaire droite. En cas de maladie sévère et en dehors de l'urgence, toute chirurgie doit être évaluée avec l'opérateur. L'anesthésie locorégionale doit être privilégiée si la chirurgie le permet, avec un monitorage cardiovasculaire adapté. L'éviction de l'ensemble des facteurs précipitants responsables de décompensation (douleur, hypoxémie, hypercapnie, thérapeutiques vasoconstrictrices pulmonaires, hypovolémie

notamment) est essentiel. Un monitorage invasif peropératoire est utile en cas de maladie sévère avec répercussion sur le VD. Une surveillance particulière est nécessaire en post-opératoire immédiat, et plus particulièrement en salle de réveil et en l'absence de monitorage, ainsi qu'après le retour en salle de chirurgie. Des recommandations précises sur la prise en charge péri-opératoire des patients porteurs d'HTP sont nécessaires.

Références

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol. 2009 Apr 28;53(17):1573–619.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42–50.
3. Health and Social Care Information Centre. National Audit of Pulmonary Hypertension 2013 [Internet]. 2013. Available from: http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13318/nati-pulm-hype-audi-2013-rep.pdf
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006 May 1;173(9):1023–30.
5. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43–54.
6. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991 Sep 1;115(5):343–9.
7. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. Chest. 2012 Aug;142(2):448–56.
8. Archer SL, Weir EK, Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies. Circulation. 2010 May 11;121(18):2045–66.
9. Wilkins MR. Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc. 2012 Mar 1;21(123):19–26.
10. Kerbaul F, Rondelet B, Collart F, Naeije R, Gouin F. [Pulmonary arterial hypertension in intensive care unit and operating room]. Ann Fr Anesthèsie Rèanimation. 2005 May;24(5):528–40.
11. Fischer LG, Van Aken H, Bürkle H. Management of pulmonary hypertension:

physiological and pharmacological considerations for anesthesiologists. Anesth Analg. 2003 Jun;96(6):1603–16.
12. Minai OA, Venkateshiah SB, Arroliga AC. Surgical intervention in patients with moderate to severe pulmonary arterial hypertension. Conn Med. 2006 Apr;70(4):239–43.
13. Kaw R, Sharma P, Minai OA. What risks does a history of pulmonary hypertension present for patients undergoing noncardiac surgery? Cleve Clin J Med. 2007 Sep;74 Suppl 1:S20–1.
14. Kaw R, Pasupuleti V, Deshpande A, Hamieh T, Walker E, Minai OA. Pulmonary hypertension: an important predictor of outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery. Respir Med. 2011 Apr;105(4):619–24.
15. Ramakrishna G, Sprung J, Ravi BS, Chandrasekaran K, McGoon MD. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality. J Am Coll Cardiol. 2005 May 17;45(10):1691–9.
16. Diaz-Guzman E, Vadi S, Minai OA, Gildea TR, Mehta AC. Safety of diagnostic bronchoscopy in patients with pulmonary hypertension. Respir Int Rev Thorac Dis. 2009;77(3):292–7.
17. Kuralay E, Demírkiliç U, Oz BS, Cíngöz F, Tatar H. Primary pulmonary hypertension and coronary artery bypass surgery. J Card Surg. 2002 Feb;17(1):79–80.
18. Reich DL, Bodian CA, Krol M, Kuroda M, Osinski T, Thys DM. Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. Anesth Analg. 1999 Oct;89(4):814–22.
19. Hill NS, Roberts KR, Preston IR. Postoperative pulmonary hypertension: etiology and treatment of a dangerous complication. Respir Care. 2009 Jul;54(7):958–68.
20. Lai H-C, Lai H-C, Wang K-Y, Lee W-L, Ting C-T, Liu T-J. Severe pulmonary hypertension complicates postoperative outcome of non-cardiac surgery. Br J Anaesth. 2007 Aug;99(2):184–90.
21. Price LC, Montani D, Jaïs X, Dick JR, Simonneau G, Sitbon O, et al. Noncardiothoracic nonobstetric surgery in mild-to-moderate pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2010 Jun;35(6):1294–302.
22. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol. 2009 Nov 24;54(22):e13–118.
23. Piazza G, Goldhaber SZ. The acutely decompensated right ventricle: pathways for diagnosis and management. Chest. 2005 Sep;128(3):1836–52.
24. McIntyre KM, Sasahara AA. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. Chest. 1974 May;65(5):534–43.
25. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. 2000 Jul;6(4):443–50.
26. Subramaniam K, Yared J-P. Management of pulmonary hypertension in the operating room. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2007 Jun;11(2):119–36.
27. Minai OA, Yared J-P, Kaw R, Subramaniam K, Hill NS. Perioperative risk and management in patients with pulmonary hypertension. Chest. 2013 Jul;144(1):329–40.

28. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2009 Dec;34(6):1219–63.
29. Little, Brown. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston. 1994;
30. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Feb;161(2 Pt 1):487–92.
31. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2002 Apr 3;39(7):1214–9.
32. Van Aelst LNL, Čelutkienė J, Mebazaa A. Advanced heart failure: look right to prognosticate right! Eur J Heart Fail. 2016 May;18(5):573–5.
33. HAS. Prise en charges des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamine K en ville et milieu hospitalier. Recommandations pour la pratique clinique. 2008.
34. Slomka F, Salmeron S, Zetlaoui P, Cohen H, Simonneau G, Samii K. Primary pulmonary hypertension and pregnancy: anesthetic management for delivery. Anesthesiology. 1988 Dec;69(6):959–61.
35. Ivy DD, Griebel JL, Kinsella JP, Abman SH. Acute hemodynamic effects of pulsed delivery of low flow nasal nitric oxide in children with pulmonary hypertension. J Pediatr. 1998 Sep;133(3):453–6.
36. Sarkar M, Laussen PC, Zurakowski D, Shukla A, Kussman B, Odegard KC. Hemodynamic responses to etomidate on induction of anesthesia in pediatric patients. Anesth Analg. 2005 Sep;101(3):645–50, table of contents.
37. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. Anesthesiology. 1992 May;76(5):725–33.
38. Blaise G, Langleben D, Hubert B. Pulmonary arterial hypertension: pathophysiology and anesthetic approach. Anesthesiology. 2003 Dec;99(6):1415–32.
39. Mertens E, Saldien V, Coppejans H, Bettens K, Vercauteren M. Target controlled infusion of remifentanil and propofol for cesarean section in a patient with multivalvular disease and severe pulmonary hypertension. Acta Anaesthesiol Belg. 2001;52(2):207–9.
40. Rich GF, Roos CM, Anderson SM, Daugherty MO, Uncles DR. Direct effects of intravenous anesthetics on pulmonary vascular resistance in the isolated rat lung. Anesth Analg. 1994 May;78(5):961–6.
41. Pritts CD, Pearl RG. Anesthesia for patients with pulmonary hypertension. Curr Opin Anaesthesiol. 2010 Jun;23(3):411–6.
42. Preckel B, Eberl S, Fräßdorf J, Hollmann MW. [Management of patients with pulmonary hypertension]. Anaesthesist. 2012 Jul;61(7):574–7, 580–7.
43. van Wolferen SA, Marcus JT, Westerhof N, Spreeuwenberg MD, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, et al. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2008 Jan;29(1):120–7.
44. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. Anesthesiology. 1999 Jul;91(1):307–10.